 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.09.22 J South Med Univ, 2016, 36(9): 1286-1290

基础研究

丙泊酚下调水通道蛋白3和基质金属蛋白酶-9表达抑制人肺癌A549细胞的侵袭力

叶慧瑾，白建杰，郭培培，汪 威，林春水
南方医科大学南方医院麻醉科，广东 广州 510515

摘要：目的 探讨丙泊酚对人肺癌A549细胞水通道蛋白3(AQP-3)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达及其侵袭力的影响。**方法** A549细胞经丙泊酚不同剂量(25、50、100 μmol/L)和不同时间(12、24 h)处理。用RT-PCR方法观察丙泊酚对A549细胞AQP-3 mRNA的作用，用Western Blot方法和Transwell侵袭实验分别检测不同浓度丙泊酚作用24 h对A549细胞AQP-3、MMP-9蛋白表达和细胞侵袭力的影响。**结果** 与空白组比较，25、50、100 μmol/L丙泊酚24 h处理组对AQP-3 mRNA表达的最大抑制比值为0.13，最小0.41；12 h处理组最大抑制比值0.19，最小0.65，差异有统计学意义($P<0.05$)；丙泊酚100 μmol/L组24 h达到最大抑制效果(0.13±0.035)。25、50、100 μmol/L丙泊酚24 h处理组AQP-3蛋白表达(0.91±0.009，0.60±0.020，0.57±0.006)和50、100 μmol/L丙泊酚24 h处理组MMP-9蛋白表达(0.65±0.006，0.46±0.021)，较空白组明显降低($P<0.05$)。25、50、100 μmol/L丙泊酚24 h处理组的穿膜细胞数(122.55±17.20，96.33±5.82，74.33±2.85)，较空白组(199.33±23.88)明显减少($P<0.05$)。**结论** 丙泊酚50、100 μmol/L处理24 h，可下调人肺癌A549细胞AQP-3 mRNA、AQP-3蛋白和MMP-9蛋白的表达，抑制A549细胞的侵袭力。
关键词：丙泊酚；水通道蛋白3；基质金属蛋白酶9；A549；侵袭力

Propofol suppresses invasion of human lung cancer A549 cells by down-regulating aquaporin-3 and matrix metalloproteinase-9

YE Huijin, BAI Jianjie, GUO Peipei, WANG Wei, LIN Chunshui
Department of Anesthesiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To investigate the effect of propofol on cell invasion and expressions of aquaporin-3 (APQ-3) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human lung adenocarcinoma cancer A549 cells. **Method** A549 cells were treated with propofol at the concentrations of 25, 50, and 100 μmol/L for 12 or 24 h. RT-PCR was used to detect the effect of propofol on AQP-3 mRNA level in A549 cells, and the effects of propofol treatments for 24 h on AQP-3 and MMP-9 protein expression and the invasive ability of A549 cells were assessed with Western blotting and Transwell assay, respectively. **Results** Compared with the control cells, the cells treated with 25, 50, and 100 μmol/L propofol showed a obvious inhibition of AQP-3 mRNA expression, with inhibition rates ranging from 0.19 to 0.65 in cells with a 12-h treatment and from 0.13 to 0.41 in cells treated for 24 h; 100 μmol/L propofol treatment for 24 h produced the strongest inhibitory effect (0.13±0.035, $P<0.05$). AQP-3 protein expression in cells treated with 25, 50, and 100 μmol/L propofol for 24 h (0.91±0.009, 0.60±0.020, and 0.57±0.006, respectively) and MMP-9 protein expression in cells treated with 50 and 100 μmol/L propofol for 24 h (0.65 ± 0.006 and 0.46 ± 0.021, respectively) were significantly lower than those in the control cells ($P<0.05$). Treatment with 25, 50, and 100 μmol/L propofol for 24 significantly lowered the number of invading cells (122.55±17.20, 96.33±5.82, and 74.33±2.85, respectively) compared with the control group (199.33±23.88, $P<0.05$). **Conclusion** Treatment with 50 and 100 μmol/L propofol inhibits cell invasion by down-regulating the expression of AQP-3 and MMP-9 in A549 cells.
Key words: propofol; aquaporin-3; matrix metalloproteinase-9; A549; invasion

常用的静脉麻醉药丙泊酚对宫颈癌、纤维肉瘤、骨肉瘤、黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞的侵袭力有抑制作用[1-3]。水通道蛋白家族(AQPs)是一类介导跨膜水运输的内在蛋白[4]，其中AQP-3在非小细胞肺癌(NSCLC)和肺腺癌细胞中高表达[5-6]。基质金属蛋白酶(MMPs)是一类以无活性酶原形式分泌的Zn^{2+}依赖的肽链内切酶，其中MMP-9即明胶酶B被认为是肺癌细胞侵袭和转移的重要分子，在NSCLC患者的血清、肺组织中MMP-9高表达[7-9]。研究表明，丙泊酚能抑制肺癌A549细胞AQP-1的表达，抑制其生长和迁移[10]；AQP-3可参与早期肺腺癌发展过程、调节肺癌细胞生物学功能[11]。丙泊酚对A549细胞AQP-3和MMP-9表达的

收稿日期：2016-05-07
基金项目：广东省科技计划项目(2012A030400014)；广州市科技计划项目(12C22121552)
作者简介：叶慧瑾，硕士研究生，E-mail: yehj126@126.com
通信作者：林春水，主任医师，医学博士，博士生导师，E-mail: lcsnfyy@126.com

影响尚不清楚。本研究通过观察丙泊酚对人肺癌A549细胞侵袭力及AQP-3、MMP-9的影响，探讨丙泊酚对A549细胞的作用及机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 *实验细胞* 人肺腺癌A549细胞来源于南方医科大学珠江医院肿瘤科实验室，A549细胞用10%胎牛血清DMEM/F12培养基，在37 ℃、5% CO_2恒温培养箱培养，每2~3 d换液。选择对数生长期的A549细胞用于实验。

1.1.2 *主要试剂* DEME/F12培养基购于HyClone，胎牛血清购于Gibco，PCR引物由上海英潍捷基公司合成，β-actin、AQP-3抗体购自Abcam；MMP-9抗体购自CST，山羊抗兔IgG二抗购于Jackson，丙泊酚纯品、二甲基亚砜（DMSO）、$CuSO_4$分析纯级购于Sigma，Transwell小室和Matrix基质胶购于Corning。

1.2 实验方法

1.2.1 *实验分组* 实验分6组：空白对照组（C组），加入等体积的PBS；DMSO溶剂组（D组），加入同体积的DMSO溶剂，总浓度不超过0.1%；丙泊酚分为25 μmol/L（P_{25}组）、50 μmol/L（P_{50}组）、100 μmol/L（P_{100}组）；AQP-3抑制剂$CuSO_4$组（Cu组）500 μmol/L。

1.2.2 *荧光定量PCR检测AQP-3 mRNA* 按丙泊酚作用时间和剂量分为10组：时间分组为12 h组和24 h组，剂量分组为C组、D组、P_{25}组、P_{50}组、P_{100}组。细胞株传代培养3 d，加药物刺激作用后收集细胞。用RNA提取试剂盒提取细胞总RNA，取1 μg RNA进行逆转录42 ℃，2 min。取适量cDNA产物进行荧光定量PCR，扩增条件95 ℃持续5 s，60 ℃持续60 s，共40个循环。PCR引物序列从GeneBank数据库中查找：AQP-3上游引物5'-TCAATGGCTTCTTTGACCAGTTCA-3'，下游引物5'-CTTCACATGGGCCAGCTTCACATT-3'；β-actin上游引物5'-CATGTACGTTGCTATCCAGGC-3'，下游引物5'-CTCCTTAATGTCACGCACGAT-3'。以β-actin作为内参基因，计算AQP-3 mRNA的相对表达量（β-actin/AQP-3），用$2^{-\Delta\Delta CT}$来评价目标mRNA的表达水平。β-actin可用来校加样误差。

1.2.3 *Western Blot检测AQP-3和MMP-9蛋白* 按上述丙泊酚作用时间和剂量分为10组，加500 μmol/L $CuSO_4$ 2 h处理组（Cu组）。收集处理过的细胞，提取总蛋白，BCA法测蛋白浓度，计算上样量。制备12% SDS-PAGE凝胶，每孔加50 μg蛋白样品，进行电泳。转膜后，5%脱脂奶粉封闭1 h，1%TBST洗膜3次，加入一抗AQP-3（1∶200）、MMP-9（1∶500）、β-actin（1∶1000），共同孵育4 ℃恒温过夜。洗膜后于左右摇床上室温孵育二抗（山羊抗兔抗体：1∶3000），2 h。采用ECL发光试剂盒发光、显影，使用凝胶图像分析系统采集图像，图像采集后使用Image J软件处理系统分析目标条带的光密度值。

1.2.4 *Transwell小室检测细胞侵袭力* 饥饿A549细胞24 h后，按上述实验分组处理细胞，消化收集，调整细胞悬液浓度为5×10^5/mL。每个上室加入200 μL细胞悬液，下室加入含10%胎牛血清的培养基，放入37 ℃，5% CO_2的细胞培养箱中孵育24 h。用棉签擦去上室内面的细胞和基质胶，无水甲醇固定20 min，PBS洗涤，风干后0.1%结晶紫染色细胞20 min，PBS洗涤3~4次。棉签擦净残留在小室内壁的细胞和液体，静置待小室风干。将Transwell小室膜朝上，在200倍镜的正置显微镜下观察，随机选5个视野，计数细胞数。

1.2.5 *统计学方法* 用SPSS 20.0统计软件分析，计量资料以均数±标准差表示。实验结果数据采用单因素方差分析。组间两两比较：方差齐采用LSD分析，方差不齐用Dunnett's T_3分析。P<0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *丙泊酚对A549细胞AQP-3 mRNA和蛋白表达的影响*

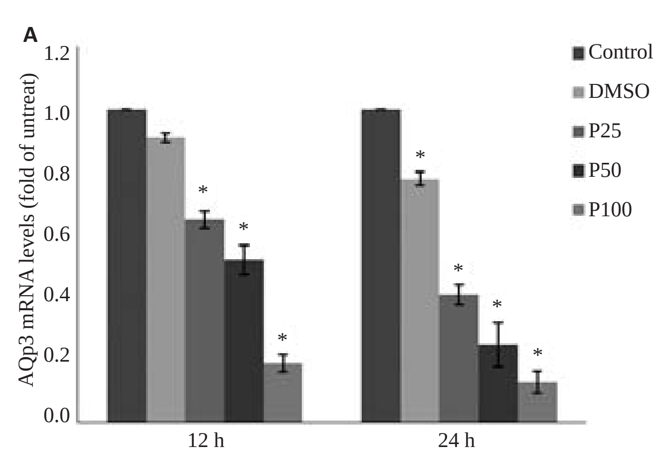
AQP-3 mRNA变化与C组的比值分别为：$D_{12\ h}$组0.91±0.015，$D_{24\ h}$组0.78±0.020，$P_{25\sim12\ h}$组0.65±0.027，$P_{25\sim24\ h}$组0.41±0.031，$P_{50\sim12\ h}$组0.52±0.047，$P_{50\sim24\ h}$组0.25±0.071，$P_{100\sim12\ h}$组0.19±0.027，$P_{100\sim24\ h}$组0.13±0.035。除$D_{12\ h}$组，其余组与空白组比较，差异均有统计学意义（P<0.05，图1A）。AQP-3蛋白表达变化与空白组的比值分别为：$D_{24\ h}$组0.78±0.025，$P_{25\sim24\ h}$组0.91±0.009，$P_{50\sim24\ h}$组0.60±0.020，$P_{100\sim24\ h}$组0.57±0.006，Cu组0.51±0.074。与空白组比较各组差异均有统计学意义（P<0.05，图1B，C）。$P_{50\sim24\ h}$组、$P_{100\sim24\ h}$组和Cu组AQP-3蛋白表达明显下降，3者间无显著性差异。

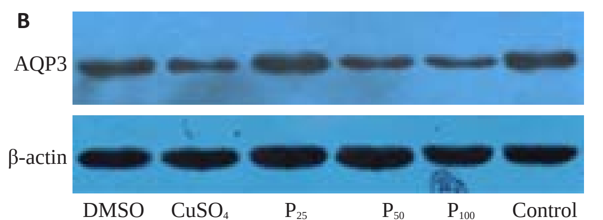
2.2 *丙泊酚对A549细胞MMP-9蛋白表达的影响*

与空白组比较，D组（1.28±0.011）和$P_{25\sim24\ h}$组（1.12±0.014）MMP-9蛋白表达有所增加。$P_{50\sim24\ h}$组（0.65±0.006）、$P_{100\sim24\ h}$组（0.46±0.021）MMP-9蛋白水平较对照组相比表达量有显著下降（P<0.05），两处理组间差异有统计学意义。并且与Cu组（0.94±0.023）比较，$P_{50\sim24\ h}$组、$P_{100\sim24\ h}$组对A549细胞MMP-9蛋白表达抑制作用明显增加，且差异有统计学意义（P<0.05，图2）。

2.3 *丙泊酚对A549细胞侵袭力的影响*

不同浓度丙泊酚处理24 h对A549细胞的侵袭力均有抑制作用。随丙泊酚作用浓度增加，其对侵袭力的抑制增强。A549细胞各实验组穿膜数分别为C组199.33±23.88，D组146.22±14.82，P_{25}组122.55±17.20，





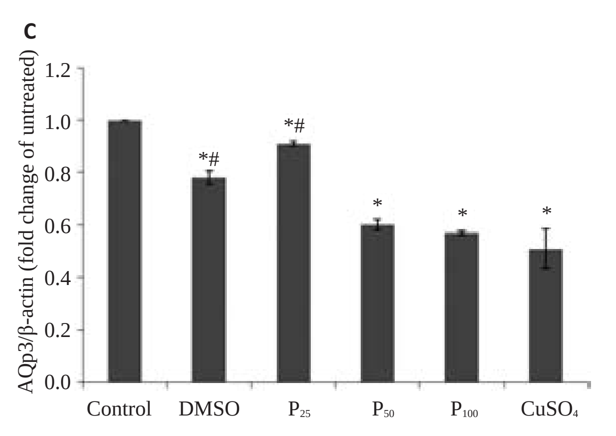
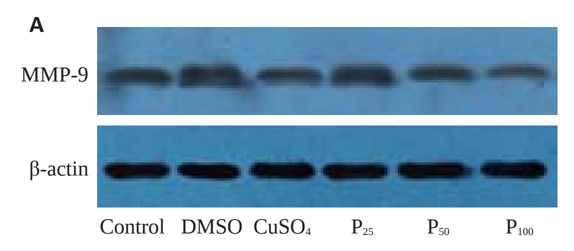


图1 丙泊酚对A549细胞AQP-3 mRNA和蛋白表达的影响

Fig.1 Effect of propofol on AQP-3 expressionin A549 cells. *A*: AQP-3 mRNA expression in A549 cells; *B*, *C*: AQP-3 protein expression in A549 cells treated with propofol for 24 h. **P*<0.05 *vs* control cells; #*P*<0.05 *vs* $CuSO_4$ group.



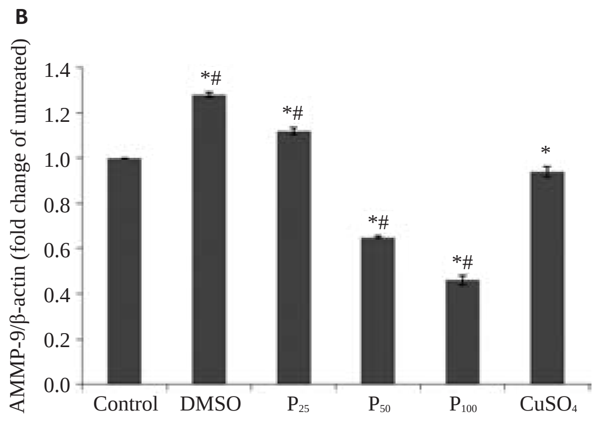


图2 丙泊酚对A549细胞MMP-9蛋白表达的影响

Fig.2 Effect of propofol on MMP-9 protein expression in A549 cells. *A*: Protein expression of MMP-9 in A549 cells treated with propofol for 24 h measured by Western blotting; *B*: Quantitative analysis of MMP-9 protein level in A549 cells treated with propofol for 24 h. **P*<0.05 *vs* control group; #*P*<0.05 *vs* $CuSO_4$ group.

P_{50}组96.33±5.82，P_{100}组74.33±2.85。细胞侵袭抑制比值分别为：D组73.36%、P_{25}组61.48%、P_{50}组48.33%、P_{100}组37.29%。各处理组和对照组比较差异均有统计学意义（$P<0.05$，图3）。

2.4 $CuSO_4$对A549细胞侵袭力的影响

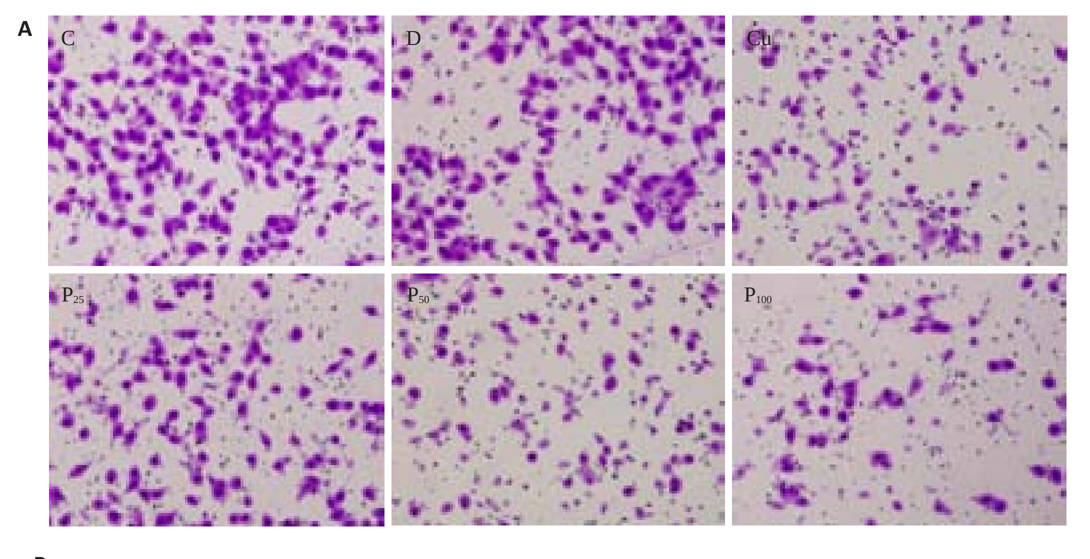
Cu组使用500 μmol/L $CuSO_4$，处理2 h，Transwell实验C组和Cu组穿膜细胞数分别为199.33±19.75和103.11±13.68，差异有统计学意义（$P<0.05$，图3）。

2.5 $CuSO_4$对A549细胞AQP-3和MMP-9蛋白表达的影响

Cu组AQP-3和MMP-9蛋白表达与空白组比较，分别为0.51±0.074和0.94±0.023，差异有统计学意义（$P<0.05$，图4）。

3 讨论

AQPs是一类跨膜转运通道蛋白，根据其通透性不同分为水通道和水-甘油通道两类，AQP-3属于后者。AQPs与肿瘤细胞的增殖、侵袭迁移力和血管生成有密切关系[12]。在NSCLC中尤其是肺腺癌和高分化乳头状支气管肺泡癌中，AQP-3高表达[5, 11-12]。研究表明，丙泊酚通过降低AQPs的表达，发挥其器官保护作用：丙泊酚可减少AQP-4、MMP-9及pJNK的表达，减缓脑缺血再灌注损伤[13]；可以减少神经胶质瘤术后脑水肿患者AQP-4的表达[14]；还可下调LPS引起的AQP-2、TNF-α和ICAM-1的表达，对内毒素引起的肺损伤和肾损伤有保护作用[15]。另有研究发现，丙泊酚能抑制A549肿瘤细胞AQP-1的表达，对A549细胞的生长、迁移有明显抑制作用，并诱导肿瘤细胞的凋亡[10]；AQP-3可能参与早期肺腺癌发展过程、调节肺癌细胞生物学功能[11]。迄今，丙泊酚对A549肿瘤细胞（非小细胞肺癌）AQP-3作用的影响，尚未明确。本研究，采用体外培养人肺腺癌A549细胞株，测定不同浓度和作用时间的丙泊酚对A549细胞AQP-3 mRNA和蛋白表达的影响。结果发现，12 h和24 h丙泊酚低、中、高剂量组AQP-3 mRNA表达均明显减少，24 h丙泊酚低、中、高剂量组AQP-3蛋白表达均明显减少，表明丙泊酚对人肺癌A549细胞



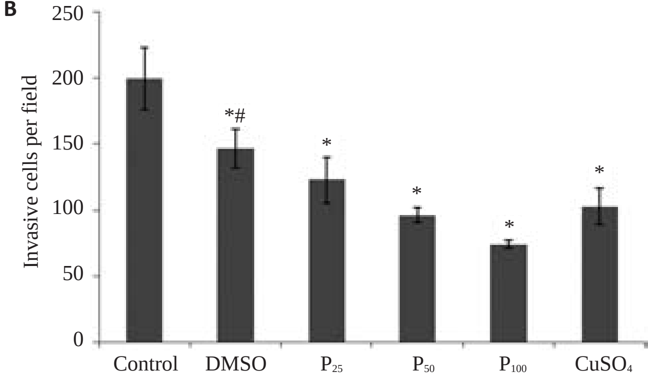


图3 Transwell侵袭实验检测A549细胞侵袭力

Fig.3 Invasion of A549 cells evaluated by Transwell invasion assay. *A*: Cells treated with propofol for 24 h. The invasive cells were stained with crystal violet (Original magnification: ×200); *B*: Number of invasive cells. **P*<0.01 *vs* control group; #*P*<0.01 $CuSO_4$ group.

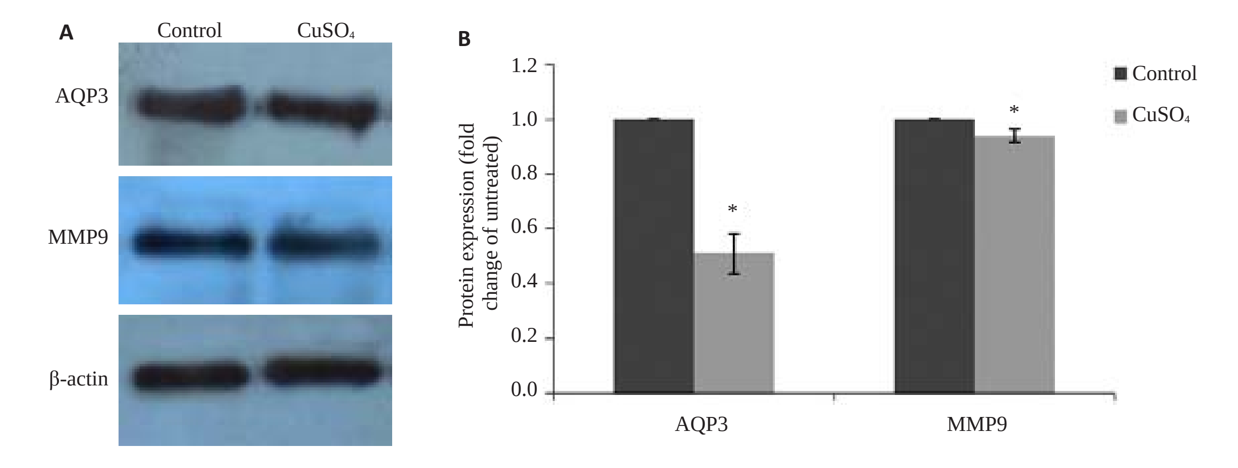


图4 $CuSO_4$对A549细胞AQP-3、MMP-9蛋白表达的影响

Fig.4 Effect of $CuSO_4$ on protein expression of AQP-3 and MMP-9 in A549 cells. *A*: Results of Western blotting; *B*: Quantitative analysis of AQP-3 and MMP-9 protein level in A549 cells. **P*<0.05 *vs* control group.

AQP-3的表达有抑制作用，且呈时间-剂量依赖性。

MMPs可以降解、破坏基底膜和细胞外基质（ECM），促进血管表面生长因子的释放参与肿瘤血管形成和肿瘤生长[16]，其中MMP-2和MMP-9与多种肿瘤的侵袭转移关系最为密切[17]。MMP-9以酶原形式分泌至胞外，主要存在于单核-巨噬细胞内，在恶性细胞株中的表达增加与肿瘤细胞的转移能力相关[18]。MMP-9被认为是肺癌细胞侵袭和转移的重要分子，NSCLC患者的血清、肺组织中MMP-9水平显著增高[7-8]。抑制肺癌细胞MMP-9的表达，能够减少肺癌早期转移并且可破坏肿瘤的脉管系统，达到抗肿瘤的作用[19]。Meta分析表明，非小细胞肺癌MMP-9免疫组化染色结果阳性的患者5年生存率低于结果阴性者[9]，提示MMP-9在NSCLC患者预后中的重要作用。本研究，中、高剂量丙泊酚组

(50、100 μmol/L)MMP-9蛋白表达明显减少,表明丙泊酚可以抑制人肺癌A549细胞MMP-9蛋白表达,然低剂量丙泊酚组(25 μmol/L)的MMP-9蛋白表达较C组增加。有研究报道,丙泊酚34 μmol/L可以促进人乳腺癌MDA-MB-468细胞迁移[20];丙泊酚0~40 μmol/L呈剂量-时间依赖性促进胆囊癌GBC-SD细胞增殖、侵袭,并抑制细胞凋亡[21];低剂量(15、20、25 μg/mL)丙泊酚处理24 h对A549细胞MMP-9蛋白表达为促进作用,而处理48 h为抑制作用[22]。可见,中、高剂量的丙泊酚对肿瘤细胞侵袭力的抑制作用更确切,低剂量的丙泊酚对肿瘤细胞侵袭转移能力的影响有待进一步验证。除剂量因素外,丙泊酚对不同肿瘤细胞侵袭转移能力的影响是否不同,值得探讨。

对其作用机制的研究发现,敲除人非小细胞肺癌A549细胞的AQP-3基因,可以通过AKT/MMPs途径降低肺癌细胞的侵袭力,并且AQP-3表达下调能抑制肿瘤细胞甘油摄取和线粒体ATP生成[23];可以延迟肿瘤细胞的生长,可能与阻止HIF-1α/VEGF和Raf/MEK/ERK信号通路有关[24]。本研究表明,丙泊酚50、100 μmol/L处理24 h,可下调人肺癌A549细胞AQP-3 mRNA、AQP-3蛋白和MMP-9蛋白的表达,抑制A549细胞的侵袭力。但是,丙泊酚是否通过下调AQP-3表达影响AKT和ERK信号通路,从而抑制人肺癌A549细胞的MMPs表达和细胞侵袭力,其作用机制还有待深入研究。$CuSO_4$是AQP-3特异性抑制剂[25],500 μmol/L $CuSO_4$作用2 h可明显抑制肿瘤细胞的侵袭力和AQP-3的蛋白表达[26-30]。本实验$CuSO_4$组明显减少肺腺癌A549细胞AQP-3和MMP-9蛋白的表达,对A549细胞的侵袭力有明显的抑制作用,进一步说明通过减少肺癌A549细胞的AQP-3表达可以抑制MMP-9表达和肿瘤细胞的侵袭力。

本研究表明,50、100 μmol/L丙泊酚可下调人肺腺癌A549细胞AQP-3和MMP-9的表达,抑制A549细胞的侵袭,为肿瘤手术患者麻醉方式和药物的选择提供实验依据。关于丙泊酚下调A549细胞AQP-3和MMP-9表达的具体机制、通路,以及丙泊酚对肿瘤转移机制的动物实验、临床观察,均值得进一步探讨。

参考文献:

[1] Song J, Shen Y, Zhang J, et al. Mini profile of potential anticancer properties of propofol[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114440.
[2] Mammoto T, Mukai M, Mammoto A, et al. Intravenous anesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells[J]. Cancer Lett, 2002, 184(2): 165-70.
[3] Garib V, Niggemann B, Zänker KS, et al. Influence of non-volatile anesthetics on the migration behavior of the human breast cancer cell line MDA-MB-468[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2002, 46(7): 836-44.
[4] Denker BM, Smith BL, Kuhajda FP, et al. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28 000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules[J]. J Biol Chem, 1988, 263(30): 15634-42.
[5] Warth A, Muley T, Meister M, et al. Loss of aquaporin-4 expression and putative function in non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2011, 11(3): 161.
[6] Machida Y, Ueda Y, Shimasaki M, et al. Relationship of aquaporin 1, 3, and 5 expression in lung cancer cells to cellular differentiation, invasive growth, and metastasis potential[J]. Hum Pathol, 2011, 42(5): 669-78.
[7] Iniesta P, Morán A, De Juan C, et al. Biological and clinical significance of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Rep, 2007, 17(1): 217-23.
[8] Leinonen T, Pirinen R, Böhm J, et al. Expression of matrix metalloproteinases 7 and 9 in non-small cell lung cancer. Relation to clinicopathological factors, beta-catenin and prognosis[J]. Lung Cancer, 2006, 51(3): 313-21.
[9] Peng WJ, Zhang JQ, Wang BX, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 expression in patients with non-small cell lung cancer[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(13/14): 1121-6.
[10] 赵 佳, 刘东雷, 杨 洋, 等. 丙泊酚对肺癌A549细胞凋亡的影响及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(4): 792-4.
[11] Liu YL, Matsuzaki T, Nakazawa T, et al. Expression of aquaporin 3 (AQP3) in normal and neoplastic lung tissues[J]. Hum Pathol, 2007, 38(1): 171-8.
[12] Wang J, Feng L, Zhu Z, et al. Aquaporins as diagnostic and therapeutic targets in cancer: how far we are[J]? J Transl Med, 2015, 13(4): 96.
[13] Ji FT, Liang JJ, Miao LP, et al. Propofol postconditioning protects the blood brain barrier by decreasing matrix metalloproteinase9 and aquaporin4 expression and improves the neurobehavioral outcome in a rat model of focal cerebral ischemiareperfusion injury[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(2): 2049-55.
[14] Yang WC, Zhou LJ, Zhang R, et al. Effects of propofol and sevoflurane on aquaporin-4 and aquaporin-9 expression in patients performed gliomas resection[J]. Brain Res, 2015, 1622(8): 1-6.
[15] Cui WY, Tian AY, Bai T. Protective effects of propofol on endotoxemia-induced acute kidney injury in rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2011, 38(11): 747-54.
[16] Jodele S, Chantrain CF, Blavier L, et al. The contribution of bone marrow-derived cells to the tumor vasculature in neuroblastoma is matrix metalloproteinase-9 dependent[J]. Cancer Res, 2005, 65(8): 3200-8.
[17] 方伟岗, 李红梅, 孔灵玲, 等. 肿瘤侵袭转移过程中基质金属蛋白酶作用机制系列研究[J]. 北京大学学报: 医学版, 2003, 35(4): 441-3.
[18] Baruch RR, Melinscak H, Lo J, et al. Altered matrix metalloproteinase expression associated with oncogene-mediated cellular transformation and metastasis formation[J]. Cell Biol Int, 2001, 25(5): 411-20.
[19] Rao JS, Gondi C, Chetty C, et al. Inhibition of invasion, angiogenesis, tumor growth, and metastasis by adenovirus-mediated transfer of antisense uPAR and MMP-9 in non-small cell lung cancer cells[J]. Mol Cancer Ther, 2005, 4(9): 1399-408.

(下转1294页)

（上接1290页）
[20] Garib V, Lang K, Niggemann B, et al. Propofol-induced Calcium signalling and actin reorganization within breast carcinoma cells[J]. Eur J Anaesthesiol, 2005, 22(8): 609-15.
[21] Zhang L, Wang N, Zhou S, et al. Propofol induces proliferation and invasion of gallbladder cancer cells through activation of Nrf2[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2012, 31(8): 66.
[22] Wu KC, Yang ST, Hsia TC, et al. Suppression of cell invasion and migration by propofol are involved in down-regulating matrix metalloproteinase-2 and p38 MAPK signaling in A549 human lung adenocarcinoma epithelial cells[J]. Anticancer Res, 2012, 32(11): 4833-42.
[23] Xia H, Ma YF, Yu CH, et al. Aquaporin 3 knockdown suppresses tumour growth and angiogenesis in experimental non-small cell lung cancer[J]. Exp Physiol, 2014, 99(7): 974-84.
[24] Hou SY, Li YP, Wang JH, et al. Aquaporin-3 inhibition reduces the growth of NSCLC cells induced by hypoxia[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(1): 129-40.
[25] Zelenina M, Tritto S, Bondar AA, et al. Copper inhibits the water and glycerol permeability of aquaporin-3[J]. J Biol Chem, 2004, 279(50): 51939-43.
[26] Li A, Lu D, Zhang Y, et al. Critical role of aquaporin-3 in epidermal growth factor-induced migration of colorectal carcinoma cells and its clinical significance[J]. Oncol Rep, 2013, 29(2): 535-40.
[27] Ji C, Cao C, Lu S, et al. Curcumin attenuates EGF-induced AQP3 up-regulation and cell migration in human ovarian cancer cells[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(5): 857-65.
[28] Cao XC, Zhang WR, Cao WF, et al. Aquaporin3 is required for FGF-2-induced migration of human breast cancers[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56735.
[29] 李 昂, 方 育, 李 嘉, 等. 表皮生长因子调节水通道蛋白3表达对结肠癌细胞迁移能力的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(8): 1557-60.
[30] 杨泉涌, 张 颖, 张伟然, 等. 水通道蛋白3在表皮生长因子诱导的乳腺癌细胞迁移中的作用机制研究[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(6): 640-8.

（编辑：孙昌朋）